

# HIPERBILIRRUBINÉMIA FAMILIAR NÃO HEMOLÍTICA. A PROPÓSITO DE UM CASO

J. PICÃO FERNANDES, MARIA DO ROSÁRIO VIEIRA BATISTA, MÁRIO CÉSAR DE MORAES, J. PINTO CORREIA

Serviço de Medicina II. Hospital de Santa Maria. Lisboa.

## RESUMO

Apresenta-se o caso de um doente de 34 anos de idade, do sexo masculino, que refere icterícia desde os primeiros meses de vida. Nunca teve qualquer queixa. As provas de função hepática são todas normais, exceptuando uma hiperbilirrubinémia mista. A colecistografia oral é igualmente normal. A histologia hepática mostra a presença de alguns trombos biliares nos canaliculos e de pigmento biliar nas células de Küpffer, não tendo sido observado pigmento negro nas células hepáticas. Há aumento da retenção de bromosulfaleína após a administração de 5 mg/kg de peso mas sem elevação posterior. A capacidade de armazenamento de bromosulfaleína é normal, mas a capacidade máxima de excreção está muito diminuída. Este caso apresenta algumas características da Síndrome de Dubin-Johnson e outras da Síndrome de Rotor e ilustra as dificuldades que por vezes surgem no diagnóstico deste tipo de hiperbilirrubinémia.

## SUMMARY

### Nonhemolytic familial hyperbilirubinemia — a case report

A 34-year-old male complained of jaundice since early childhood, without any other clinical abnormality. Apart from the hyperbilirubinemia (with 70% of conjugated bilirubin), usual hepatic function tests were normal. Oral cholecystogram showed a normal opacification of the gallbladder. Liver histology showed some bile thrombi in the canaliculi and brown pigment in Küpffer cells but no evidence of inflammation or fibrosis. No dark pigment was present within hepatocytes. Plasma retention of bromsulphalein 45 minutes after the intravenous injection of a 5 mg/kg dose is increased but without a late rise at 90 minutes. The relative storage capacity of bromsulphalein was normal and there was a marked impairment of the biliary transport maximum. This form of chronic benign hyperbilirubinemia is characteristic of Dubin-Johnson syndrome in some aspects and of Rotor syndrome in others. It is illustrative of the difficulty that some times occur in the diagnosis of this form of hyperbilirubinemia.

## INTRODUÇÃO

As hiperbilirrubinémias familiares não hemolíticas agrupam-se fundamentalmente em duas categorias: numa predomina a bilirrubina não conjugada e na outra a conjugada. A hiperbilirrubinémia devida a aumento da fracção não conjugada foi primeiramente descrita por Gilbert e col<sup>1</sup> em doentes com icterícia discreta e evolução benigna. Posteriormente foram descritas duas outras situações de hiperbilirrubinémia não conjugada, mas cursando com valores muito elevados de bilirrubina e de prognóstico muito diferente. Uma foi descrita em 1952 por Crigler e Najjar<sup>2</sup> e assume forma extremamente grave, com *kernicterus* e morte na infância ou adolescência. Outra foi descrita por Arias e col.<sup>3</sup> em 11 doentes com icterícia desde os primeiros dias de vida, mas que evoluíram de forma benigna, sem sinais de *kernicterus*. A primeira destas formas tem sido designada por Icterícia Congénita não Hemolítica Tipo I (Arias). Estas situações de hiperbilirrubinémia não conjugada são devidas a deficiente conjugação da bilirrubina ao nível do fígado por carência, parcial ou total, de glucoronil-transferase.<sup>3, 4</sup>

No outro grupo de hiperbilirrubinémias familiares não hemolíticas, a hiperbilirrubinémia é fundamentalmente conjugada ou mista. Estes casos foram descritos por Dubin e Johnson<sup>5</sup> e Sprinz e Nelson,<sup>6</sup> que notaram que o fígado destes doentes, embora não revelasse alterações da sua es-

trutura continha um pigmento negro. Em 1948, Rotor e col.<sup>7</sup> descreveram um doente em tudo idêntico aos descritos posteriormente por Dubin e Johnson mas no qual o fígado não continha pigmento negro. A partir daí, os doentes com hiperbilirrubinémias familiares de tipo conjugado ou misto passaram a ser considerados como Síndromes de Dubin-Johnson ou Rotor, consoante apresentavam ou não acumulação de pigmento negro no fígado. Outras diferenças foram sucessivamente encontradas entre aquelas duas entidades. Ao contrário do que sucede na Síndrome de Dubin-Johnson, a colecistografia oral é usualmente normal na Síndrome de Rotor. Por outro lado, observações recentes mostraram que a Síndrome de Dubin-Johnson se acompanha de um defeito específico do mecanismo da excreção hepática de aniões orgânicos, diferente do observado na Síndrome de Rotor,<sup>8</sup> e que, aquela entidade, está associada a uma alteração específica do metabolismo das porfirinas.<sup>9-11</sup> Recentemente foi descrita uma terceira entidade associada a hiperbilirrubinémia conjugada — a *Doença de Armazenamento Hepático*<sup>12, 13</sup> — devida a diminuição do armazenamento hepático dos aniões orgânicos.

O objectivo deste trabalho é apresentar um caso de hiperbilirrubinémia conjugada surgida nos primeiros dias de vida num indivíduo de 33 anos de idade que recentemente tivemos oportunidade de observar.

## CASO CLÍNICO

L.A.O., do sexo masculino, de 33 anos de idade, funcionário público, foi internado por icterícia em 6-12-78 no Serviço de Medicina 2 do Hospital de Santa Maria.

O doente conta que, logo após o nascimento, lhe foi notada a presença de icterícia que tem permanecido ao longo de toda a sua vida. A icterícia tem-se mantido habitualmente acentuada, embora com flutuações periódicas da sua intensidade, e é acompanhada de urina escura. O doente nega qualquer sintomatologia, nomeadamente astenia e falta de aptidão para o trabalho, bem como episódios repetidos de dores abdominais com febre e calafrios, fezes acólicas ou prurido cutâneo generalizado.

Aos 14 anos de idade, por persistência da icterícia, foi esplenectomizado, sem que se tivesse, todavia, verificado qualquer modificação da situação clínica. A icterícia persistia, continuava sem qualquer queixa, sem limitação da actividade física e sem deterioração intelectual. Em Dezembro de 1978 é aconselhado o seu internamento para esclarecimento da situação.

O doente nega hábitos alcoólicos. Tem dois filhos saudáveis. Não há história familiar de icterícia ou de consanguinidade.

A observação mostra um doente com excelente estado geral e com icterícia marcada da pele e escleróticas. A tensão arterial é de 120/70 mm Hg e o exame cardiopulmonar normal. O abdómen tem configuração normal, sem circulação colateral visível e sem evidência de ascite. Não se palpa fígado ou baço. Não há aranhas vasculares, eritema palmar, ginecomastia ou outros sinais de doença hepática crónica.

Os exames laboratoriais mostram: hemoglobina 16,9 g/100 ml, eritrocitos 5 370 000/mm<sup>3</sup>, leucocitos 8700/mm<sup>3</sup>, plaquetas 400 000/mm<sup>3</sup>, reticulocitos 1,2%, siderémia 120γ/100 ml, capacidade total de fixação de ferro 340γ/100 ml; V.S. 5 mm na 1.<sup>a</sup> hora. Bilirrubina total 27 mg/100 ml e conjugada 15,7 mg/100 ml, transaminase glutâmico-oxalacética 15 U/ml, fosfatase alcalina 4 U. Bodansky, tempo de protrombina 95%, γ-glutamyl-transpeptidase 35 U/ml. Proteínas totais 9 g/100 ml com 4,9 g/100 ml de albumina e 4,1 g/100 ml de globulinas. Colesterol total 168 mg/100 ml e lípidos totais 750 mg/100 ml. A retenção de BSF (5 mg/kg de peso) é de 11% aos 45 minutos e 7% aos 90 minutos. Antígeno HBs e α-fetoproteína negativos. A prova de <sup>14</sup>C aminopirina revela resultados normais. O estudo da cinética do ferro com <sup>59</sup>Fe mostra um tempo de depuração plasmática de 99 minutos (N=70 a 140 minutos) e uma percentagem de utilização do <sup>59</sup>F pelos eritrocitos de 76% ao 13.<sup>o</sup> dia (N=75 a 100%). O tempo de semi-vida dos eritrocitos marcados com <sup>51</sup>Cr é de 34 dias (N=23 a 36 dias). O doseamento do ácido glicocólico pelo método radioimunológico revelou uma concentração em jejum de 2μg/100 ml (N=0-37 μg/100 ml) e post-prandial de 16μg/100 ml (N=16-54 μg/100 ml). O *screening test* para as coproporfirinas urinárias é negativo. Utilizando uma infusão contínua de BSF obtêm-se um valor de Tm (capacidade máxima de excreção) de 0,6 mg/min. (N=8,2±1,5 mg/min.) e de S (capacidade de armazenamento) de 111,4 mg/mg/100 ml (N=61±14 mg/mg/100 ml).

A histologia hepática mostra estrutura conservada, sem sinais de inflamação ou fibrose, e evidenciando alguns trombos biliares nos canalículos e pigmento biliar nas células de Küpffer. Não foi observado pigmento negro nos hepatócitos.

A colecistografia oral mostra normal visualização da vesícula e ausência de sinais sugestivos de cálculos. A via biliar principal não é visualizada pela colangiografia endove-

nosa e a colangiopancreatografia retrógrada endoscópica (CPRE) mostra um Wirsung normal. A canulação do cóledoco não foi conseguida.

Após prova terapêutica com fenobarbital na dose de 150 mg/dia verifica-se que, ao fim de 15 dias, a bilirrubina total baixa de 22,9 para 12 mg/100 ml e a conjugada de 11,5 para 6,5 mg/100 ml. Quatro meses depois, ainda sob terapêutica com fenobarbital, a bilirrubina total era de 8,7 e a conjugada de 3,3 mg/100 ml.

## MÉTODOS

Todos os exames laboratoriais foram realizados pelos métodos standardizados dos Laboratórios de Hematologia, Bioquímica e Medicina Nuclear do Hospital de Santa Maria e da Faculdade de Medicina de Lisboa. As determinações do antígeno HBs e α-feto-proteína foram feitas por imunoelectroforese. A prova de <sup>14</sup>C-aminopirina foi realizada segundo o método de Hepner e col.<sup>14</sup> Para determinação das coproporfirinas urinárias foram utilizados os métodos de With<sup>15</sup> e Watson.<sup>16</sup> O Tm e S da BSF foram calculados de acordo com o método de Wheeler e col.<sup>17</sup> Para estudo da biopsia hepática, realizada com agulha de Menghini, foram feitas colorações com hematoxilina-eosina, prata, Perls, Gordon e Sweet.

## COMENTÁRIOS

Em resumo, o caso clínico descrito é o de um indivíduo de 33 anos de idade, sempre saudável e sem qualquer queixa, que desde os primeiros dias de vida tem icterícia persistente. O exame objectivo não mostra sinais de doença hepática crónica ou hipertensão portal, e as provas de função hepática são inteiramente normais exceptuando a presença de valores muito elevados de bilirrubina.

Tratando-se de uma situação de hiperbilirrubinémia com valores altos de bilirrubina conjugada, importa excluir, de maneira definitiva, quadros de colestase intra ou extrahepática. A primeira possibilidade a excluir é a das síndromes colestáticas de causa intra-hepática que se iniciam caracteristicamente nos primeiros meses de vida. São doenças familiares, em que a icterícia surge precocemente, como no caso descrito, mas assumindo características colestáticas com intenso prurido cutâneo e progredindo para formas graves de insuficiência hepática, com morte a mais ou menos curto prazo. Referimo-nos à doença de Byler<sup>18</sup> e às síndromes colestáticas familiares descritas por Juberg e col.<sup>19</sup> e por Williams e col.<sup>20</sup> Outra situação de colestase que surge caracteristicamente nos primeiros anos de vida é a hipoplasia biliar. É igualmente uma entidade que evolui com intenso prurido e valores elevados de fosfatase alcalina e que rapidamente progride para cirrose biliar. A biópsia hepática efectuada neste doente, embora mostre alguns trombos biliares, evidencia uma estrutura inteiramente conservada, sem evidência de fibrose ou cirrose ou infiltrado inflamatório, sinais que deveriam estar presentes nas situações atrás descritas. Por outro lado, e apesar de não ter sido possível obter a visualização das vias biliares, a normal opacificação da vesícula por colecistografia oral e a ausência de sinais clínicos e laboratoriais de colestase, permitem concluir pela integridade da via biliar. A presença no soro de valores normais de ácido glicocólico é outro elemento que permite excluir colestase.

O aparecimento de icterícia nos primeiros dias de vida no doente aqui descrito, sugere estarmos perante uma hiperbi-

lirrubinemia familiar, isto é, de doenças do metabolismo da bilirrubina, em que a única anormalidade é a presença, no plasma, de valores elevados de bilirrubina, livre ou conjugada. Neste caso, a hiperbilirrubinemia é de tipo misto, com valores muito elevados de bilirrubina conjugada, e permite excluir todas as situações de hiperbilirrubinemia não conjugada: as provocadas por aumento de produção de bilirrubina e as ocasionadas por diminuição da depuração da bilirrubina plasmática.

Em presença de um doente com hiperbilirrubinemia conjugada ou mista, surgindo na infância, com provas de função hepática normais e em que foi afastada a presença de doença parenquimatosa ou das vias biliares (como no caso descrito), surgem duas possibilidades como as mais prováveis: a Síndrome de Dubin-Johnson e a Síndrome de Rotor.

São ambas caracterizadas por defeito de mecanismo de excreção hepática de bilirrubina e outros aniões, com consequente aumento, no plasma, de bilirrubina conjugada. Diferem todavia em variados aspectos. Enquanto que na Síndrome de Dubin-Johnson o fígado é caracteristicamente negro pela deposição de pigmento nos hepatócitos, o fígado é normal na Síndrome de Rotor. A colecistografia oral não visualiza habitualmente a vesícula na Síndrome de Dubin-Johnson ao contrário do que sucede na Síndrome de Rotor.

O metabolismo da bromosulfaleína assume aspectos diferentes nas duas entidades. Na Síndrome de Dubin-Johnson a retenção plasmática de bromosulfaleína raramente excede 15% aos 45 minutos e é superior ao fim de 90 minutos, devido à regurgitação da bromosulfaleína conjugada do fígado para o plasma.<sup>21, 22</sup> Este fenómeno não se observa na Síndrome de Rotor, onde a retenção de bromosulfaleína aos 45 minutos é habitualmente superior a 15% e não se observa elevação posterior aos 90 minutos.<sup>23</sup> Por outro lado, estudos recentes sobre a cinética da bromosulfaleína ao nível do fígado mostraram resultados diferentes nas duas situações. Assim, na Síndrome de Dubin-Johnson, a capacidade de armazenamento da bromosulfaleína (S) é normal mas a sua capacidade de excreção (Tm) está profundamente diminuída.<sup>17, 24-26</sup> Por outro lado, na Síndrome de Rotor, a capacidade de armazenamento (S) está muito diminuída e em menor grau a capacidade máxima de excreção (Tm), o que sugere a presença também de um defeito de armazenamento da bromosulfaleína.<sup>27</sup>

Estas duas síndromes diferem também no que diz respeito ao metabolismo das porfirinas. A Síndrome de Dubin-Johnson apresenta uma alteração única caracterizada por eliminação urinária normal das coproporfirinas totais, mas das quais 80% são coproporfirinas I.<sup>9-10, 28</sup> Pelo contrário, na Síndrome de Rotor a excreção urinária das coproporfirinas está aumentada, mas à custa do aumento dos isómeros I e III, alteração não específica e verificada em muitas outras doenças hepáticas e biliares.<sup>11</sup> As diferenças entre as Síndromes de Dubin-Johnson e Rotor estão esquematizadas no Quadro 1.

Tem-se verificado que, apesar das diferenças que classicamente separam as duas entidades, há aspectos por vezes semelhantes que podem tornar difícil o diagnóstico diferencial destas situações. Em duas famílias com Síndrome de Dubin-Johnson descritas por Wolf e col.,<sup>29</sup> muitos destes doentes apresentavam colecistografias normais e havia grande variação na quantidade de pigmento hepático. Por outro lado, Schiff e Billing<sup>30</sup> descreveram um indivíduo de uma família de doentes com Síndrome de Dubin-Johnson, no qual duas biópsias não revelaram pigmento hepático, e Arias<sup>21</sup> demonstrou a coexistência de Síndrome de Dubin-Johnson e Rotor numa mesma família.

Recentemente foi descrita uma terceira Síndrome de hiperbilirrubinemia conjugada familiar que foi designada por *Doença de Armazenamento Hepático*.<sup>12, 13</sup> É devida a defeito de captação e armazenamento de aniões orgânicos e é caracterizada por valores extremamente baixos de capacidade de armazenamento da bromosulfaleína (S), enquanto que a capacidade máxima de excreção (Tm) se encontra apenas ligeiramente diminuída. Estes aspectos são idênticos aos observados na Síndrome de Rotor. Além disso, em ambas as situações a vesícula é habitualmente visualizada pela colecistografia, não existe pigmento negro no fígado e não se observa igualmente aumento posterior da retenção da bromosulfaleína aos 90 minutos. A distinção entre estas duas situações parece, de facto, ser artificial.

O doente aqui descrito apresenta características resultantes da interpenetração das duas síndromes clássicas atrás mencionadas. Com efeito, os níveis elevados de bilirrubina conjugada, a visualização da vesícula pela colecistografia, a ausência de pigmento hepático e o padrão de retenção da bromosulfaleína encontrado, são característicos da Síndrome de Rotor. Por outro lado há dois elementos característicos

QUADRO 1 Principais diferenças entre as síndromes de Dubin-Johnson e Rotor

	S. Dubin-Johnson	S. Rotor
Aspecto macroscópico do fígado	Negro	Normal
Histologia hepática	Estrutura normal. Presença de pigmento negro	Estrutura normal Sem pigmento
Bilirrubina	Predominantemente conjugada	Predominantemente conjugada
Testes de função hepática	Normais	Normais
Retenção de BSF aos 45 min.	Normal ou discretamente aumentada (usualmente <15%); novo aumento aos 90 min.	Aumentado (usualmente >15%) sem aumento posterior aos 90 min.
Colecistografia oral	Habitualmente não visualiza a vesícula	Usualmente visualiza a vesícula
Coproporfirinas urinárias	Valor total normal; 80% como coproporfirina I	Valor total aumentado; aumento proporcional da coproporfirina I mas <80%
TM de BSF (normal = 8,2 ± 1,5 mg/min.)	Muito reduzido	Normal ou reduzido
S de BSF (normal = 61 ± 14 mg/mg/100 ml)	Normal	Muito reduzido

cos da Síndrome de Dubin-Johnson. O primeiro diz respeito ao metabolismo das porfirinas. Com efeito, no caso descrito e com os métodos utilizados, não foi demonstrado aumento da eliminação urinária das coproporfirinas, ao contrário do que tem sido descrito na Síndrome de Rotor.<sup>11</sup> A cinética da bromosulfaleína mostrou também padrão característico da Síndrome de Dubin-Johnson e não de Rotor: capacidade de armazenamento (S) normal, e capacidade máxima de excreção (Tm) muito diminuída.

## BIBLIOGRAFIA

- GILBERT, A.; CASTAIGNE, J. and LERBOULLET, P.: De l'ictère familial: Contribution à l'étude de la diathèse biliaire. *Bull. Soc. Med. Hop. Paris* 1900; 17: 948-959.
- CRIGLER, J. F. Jr. and NAJJAR, V. A.: Congenital familial nonhemolytic jaundice with kernicterus. *Pediatrics* 1952; 10: 169-180.
- ARIAS, I. M.; GARTNER, L. M.; COHEN, M. et al.: Chronic nonhemolytic unconjugated hyperbilirubinemia with glucuronyl transferase deficiency: clinical, biochemical, pharmacologic and genetic evidence for heterogeneity. *Am. J. Med.* 1969; 47: 395-409.
- BLACK, M.; BILLING, B. H. and HEIRWEGH, K. P. M.: Determination of bilirubin UDP-glucuronyl transferase activity in needle biopsy specimens of human liver. *Clin. Chim. Acta.* 1970; 29: 27-32.
- DUBIN, I. N. and JOHNSON, F. B.: Chronic idiopathic jaundice with unidentified pigment in liver cells: New clinico-pathologic entity with report of 12 cases. *Medicine* 1954; 33: 155-197.
- SPRINZ, H. and NELSON, R. S.: Persistent nonhemolytic hyperbilirubinemia associated with lipochrome-like pigment in liver cells: report of 4 cases. *Ann. Intern. Med.* 1954; 41: 952-962.
- ROTOR, A. B.; MANAHAN, L. and FLORENTIN, A.: Familial nonhemolytic jaundice with direct Van den Bergh reaction. *Acta Med. Philipp* 1948; 5: 37-39.
- BERK, P. D.; BERLIN, N. I. and HOWE, R. B.: Disorders of bilirubin metabolism. Duncan's Diseases of Metabolism, 7th ed (Bondy PK, Rosemberg, L, ed) Philadelphia, WB Saunders & Co. 1974.
- KOSKELO, P.; TOIVONEN, I. and ADLERCREUTZ, H.: Urinary coproporphyrin isomer distribution in the Dubin-Johnson syndrome. *Clin. Chem.* 1967; 13: 1006-1009.
- BEN-EZZER, J.; RIMINGTON, C.; SHANI, M.; SELIGSOHN, V.; SHEBA, C. and SZEINBERG, A.: Abnormal excretion of the isomers of urinary coproporphyrin by patients with Dubin-Johnson syndrome in Israel. *Clin. Sci.* 1971; 40: 17-30.
- WOLKOFF, A. W.; WOLPERT, E.; PASCASIO, F. N. and ARIAS, I. M.: Rotor's Syndrome. A distinct inheritable patho-physiologic entity. *Am. J. Med.* 1976; 60: 173-179.
- HEDCHONEL, P.; CHARBONNIER, A.; LAGERON, A. et al.: A propos d'une nouvelle forme d'ictère chronique idiopathique. *Rev. Med. Clin. Mal. Foie* 1971; 46: 61-68.
- DHUMEAUX, D. and BERTHELOT, P.: Chronic hyperbilirubinemia associated with hepatic uptake and storage impairment. A new syndrome resembling that of the mutant South-down sheep. *Gastroenterology* 1975; 69: 988-993.
- HEPNER, G. W. and VESEL, E. S.: Assessment of aminopyrine metabolism in man after oral administration of <sup>14</sup>C aminopyrine. Effects of phenobarbital, dinulfan and portal cirrhosis. *New Eng. J. Med.* 1974; 291: 1384-1388.
- WITH, T.: Simple and rapid screening tests for acute porphyria. *South Afr. Med. J.* 1971; 17: 229-232.
- WATSON, C. J.; TADDEIM, L. and BOSSENMAIER, I.: Present status of the Ehrlich-Aldehyde reaction for urinary porphobilinogen. *JAMA* 1964; 190: 1501-1505.
- WHEELER, H. O.; MELTZER, J. I. and BRADLEY, S. E.: Biliary transport and hepatic storage of sulfobromophthalein sodium in the unanesthetized dog, in normal man, and in patients with hepatic disease. *J. Clin. Invest.* 1960; 39: 1131-1143.
- CLAYTON, R. J.; IBER, F. L.; RUEBNER, B. H. et al.: Byler disease: fatal familial intrahepatic cholestasis in an Amisk kindred. *Am. J. Dis. Child.* 1969; 117: 112-124.
- JUBERG, R. C.; HOLLAND-MORITZ, R. M.; HENLEY, K. S. et al.: Familial intrahepatic cholestasis with mental and growth retardation. *Pediatrics* 1966; 38: 819-836.
- WILLIAMS, C. N.; KAYE, R.; BAKER, L. et al.: Progressive familial cholestatic cirrhosis and bile acid metabolism. *J. Pediat.* 1972; 81: 493-500.
- ARIAS, I. M.: Studies of chronic familial nonhemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum with and without an unidentified pigment in the liver cells. *Am. J. Med.* 1961; 31: 510-518.
- LIMA, J. E. P.; UTZ, E. and ROISENBERG, I.: Hereditary nonhemolytic conjugated hyperbilirubinemia without abnormal liver cell pigmentation. *Am. J. Med.* 1966; 40: 628-631.
- SCHIFF, L.; BILLING, B. H. and OIKAWA, Y.: Familial nonhemolytic jaundice with conjugated bilirubin in the serum. *N. Engl. J. Med.* 1959; 260: 1315-1318.
- GUTSTEIN, S.; ALPERT, S. and ARIAS, I. M.: Studies of hepatic excretory function. IV. Biliary excretion of sulfobromophthalein in a patient with the Dubin-Johnson syndrome and a biliary fistula. *Isr. J. Med. Sci.* 1968; 4: 36-40.
- CHEVREL, B.; LEMONNIER, F. and CAROLI, J.: Pente d'épuration ascendante de la BSP. Signification diagnostique et psyopathologique. *Presse Med.* 1969; 77: 1935-1938.
- SHANI, M.; GILON, E.; BEN-EZZER, J. et al.: Sulfobromophthalein tolerance test in patients with Dubin-Johnson syndrome and their relatives. *Gastroenterology* 1970; 59: 842-847.
- WOLPERT, E.; PASCASIO, F. M.; WOLKOFF, A. W. and ARIAS, I. M.: Abnormal sulfobromophthalein metabolism in Rotor's syndrome and obligate heterozygotes. *New Engl. J. Med.* 1977; 296: 1099-1101.
- WOLKOFF, A. W.; COHEN, L. E. and ARIAS, I. M.: Inheritance of the Dubin-Johnson Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 1973; 288: 113-117.
- WOLF, R. L.; PIZETTE, M.; RICHMAN, A.; DREILING, D. A.; JACOBS, W.; FERNANDEZ, C. and POPPER, H.: Chronic idiopathic jaundice. *Am. J. Med.* 1960; 28: 32-41.
- SCHIFF, L. and BILLING, B. H.: Congenital defects in bilirubin metabolism as seen in the adult. *Gastroenterology* 1959; 37: 595-602.

Pedido de separatas: J. Picão Fernandes  
 Serviço de Medicina 2  
 Hospital de Santa Maria  
 1600 Lisboa, Portugal.